

# FARMACOGENÉTICA ASSOCIADA AO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

## PHARMACOGENETICS ASSOCIATED WITH THE TREATMENT OF DEPRESSION: A LITERATURE REVIEW

Tayma Larissa Pontes de Carvalho <sup>1</sup>

Cecília Gomes dos Santos Mattos<sup>1</sup>

Renata Aparecida Geralda Duarte <sup>1</sup>

**Resumo:** A depressão é uma patologia que afeta milhões de pessoas no mundo e um dos desafios dessa doença é garantir um tratamento completo, seguro e eficaz. Diante disso, este trabalho buscou descrever quais os benefícios associados à aplicação da farmacogenética no tratamento da depressão, por meio de estudos reportados na literatura. Para tanto, foi realizada uma revisão narrativa da literatura nacional e internacional, entre o período de 20 anos, utilizando farmacogenética, depressão, antidepressivos, medicina personalizada e testes farmacogenéticos como palavras-chaves, nas bases de dados: Scielo, Google Acadêmico, Science.gov, Portal de periódicos da Capes e PubMed, bem como jornais e revistas relacionados ao tema, disponíveis em suas versões on-line e gratuita. De acordo com os estudos reportados, observou-se que os testes farmacogenéticos associados à terapia medicamentosa da depressão levam a uma maior eficácia dos fármacos e redução toxicidade, além da minoração de custos por meio de uma terapia medicamentosa personalizada, baseada nas propriedades genéticas de cada paciente. Logo, é possível afirmar que a farmacogenética, aliada ao tratamento da depressão, pode proporcionar um tratamento mais eficaz e com uma toxicidade menor, podendo melhorar a adesão do paciente ao medicamento.

**Palavras-chaves:** Antidepressivos. depressão. farmacogenética.

**Abstract:** Depression is a pathology that affects millions of people in the world, and one of the challenges of this disease is to guarantee a complete, safe and effective treatment. Therefore, this work sought to describe the benefits associated with the application of pharmacogenetics a in the treatment of depression through studies reported in the literature. For this purpose, a narrative review of the national and international literature was carried out, between the period of 20 years, using as key word: pharmacogenetics, depression, antidepressants, personalized medicine, pharmacogenetic tests, in the databases: SCIELO, Google Scholar, Science.gov, Capes and PubMed periodicals portal, as newspapers and magazines related to the

---

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Farmácia da Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação. E-mail: [taymalc@outlook.com](mailto:taymalc@outlook.com); [cecilia.far2018@gmail.com](mailto:cecilia.far2018@gmail.com); [renatafarmacia2022@yahoo.com](mailto:renatafarmacia2022@yahoo.com).

Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Farmácia da Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação. 2022. Orientador: Prof. Alexandre Fernando da Silva, Mestre em ciências.

themes, available in their free and online versions. According to the reported studies, it was observed that pharmacogenetic tests associated with drug therapy for depression lead to greater drug efficacy and reduced toxicity of a drug. personalized drug therapy, based on the genetic properties of each patient. Therefore, it is possible to affirm that pharmacogenetics is allied to the treatment of depression can provide a more effective treatment with a toxicity, thus being able to improve the patient's adherence to the lowest compensation.

**Keywords:** Antidepressants. depression. pharmacogenetics.

## 1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma patologia desencadeada pela redução de neurotransmissores, principalmente a serotonina e a noradrenalina, sendo definida como uma psicopatologia com etiologia complexa, que acomete cerca de 322 milhões de pessoas no mundo, em que diversos sintomas estão associados, tais como a baixa autoestima e presença de anedonia, geralmente com perda do significado atribuído à vida, e isso gera uma grande demanda para tratamentos eficazes no manejo da enfermidade (AGUIAR et al., 2019; LINARTEVICH, 2021; MARTINS et al., 2019).

A doença atinge uma ampla parte da população, haja visto que indivíduos de todas as faixas etárias, etnias e classes sociais são afetados por ela. Em uma estimativa feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), esse transtorno seria responsável por 9,8% do total de anos saudáveis desperdiçados pela humanidade, em 2030. Contudo, já no ano de 2010, essa estimativa foi alcançada, ou seja, duas décadas antes do previsto (SOUZA; DUNNINGHAM, 2019). O Brasil se encontra na segunda posição em relação aos maiores índices de prevalência da depressão no continente americano, com 5,8% da população acometida pela doença, posição atrás somente do Estados Unidos, com prevalência de 5,9% em relação à sua população, conforme dados da Organização (GLOBO, 2022).

De acordo com a gravidade da doença, quando outras medidas não medicamentosas falham, há necessidade da realização de um tratamento medicamentoso para o controle dos sintomas. Entretanto, esse tratamento precisa ser continuado por tempo variável após a remissão dos sintomas. O seguimento adequado da farmacoterapia é essencial para obtenção da redução dos riscos, recaídas e recorrências, bem como benefícios clínicos. Porém, a maior parte dos

pacientes que recebem prescrição de antidepressivos conduz o tratamento de forma inconsistente ou os interrompem de forma prematura. E essa não adesão à farmacoterapia tem sido notória em relação aos fatores potencialmente modificáveis, que podem precipitar recaídas e refratariedade farmacológica (IBANEZ et al., 2014).

As causas da não adesão estão relacionadas aos efeitos adversos aos fármacos, tolerabilidade do paciente e a ação farmacocinética. O tratamento farmacológico antidepressivo inclui uma gama de classe de antidepressivos, porém, tem-se uma estiva de que cerca de 60% dos pacientes tem um retorno parcial aos antidepressivos e 30% sequer apresentam esse retorno. Além do mais, 50% da eficácia dos antidepressivos está relacionada a fatores genéticos, sendo que foi demonstrado, em estudos, que 20% a 90% da variabilidade na biodisponibilidade do fármaco e de seus efeitos tem como causa a genética (AZEVEDO; SANTOS, 2021). Assim, o entendimento da relação entre o fármaco e a genética do indivíduo pode melhorar a indicação do medicamento e tornar o tratamento mais efetivo.

Neste sentido, emerge como campo de estudo a farmacogenética, que é combinação entre a farmacologia (área da ciência que estuda como uma substância química age sobre o organismo) e a genômica (área da ciência que estuda os genes). A farmacogenética estuda de qual maneira a variabilidade genética interfere na resposta de cada indivíduo ao tratamento farmacológico clássico, pois a toxicidade e eficácia de um fármaco pode sofrer inferência genética (SAFADY, 2021; CRUZ, 2018).

Com a imensa diversidade de respostas a drogas, isto é, o fato de um único tratamento farmacológico apresentar repostas distintas com relação a eficácia e toxicidade, faz-se indispensável a aplicação da farmacogenética. Assim, é possível detectar o que leva a essa variabilidade nas respostas, e então obter uma terapia personalizada, fundamentada na individualidade genética, que resultará em um tratamento mais eficiente e seguro e com uma toxicidade menor (SAFADY, 2021; CRUZ, 2018). Nesse cenário, esse trabalho visa discutir quais os benefícios da farmacogenética aplicada ao tratamento da depressão, com base na literatura científica disponível, a fim de discutir o uso da farmacogenética e sua possível contribuição na melhor adesão dos fármacos antidepressivos, tendo como justificada a escassez de literatura nacional relacionada ao tema.

## 2 METODOLOGIA

Neste trabalho, foi realizado levantamento e revisão de obras publicadas sobre os benefícios associados à aplicação da farmacogenética no tratamento da depressão, na tentativa de descrever como a farmacogenética pode contribuir no tratamento da depressão. Para tanto, foram utilizadas as bases de dados virtuais *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico, *Science.gov*, Portal de periódicos da Capes, *PubMed*, bem como jornais e revistas relacionados aos temas, disponíveis em suas versões on-line e gratuita, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram usadas as palavras-chave: depressão, farmacogenética, antidepressivos, medicina personalizada, testes farmacogenéticos, com diversas combinações entre elas. A partir dessa busca, foram selecionados artigos publicados nos últimos 20 anos. Desses artigos foram selecionados o que estavam relacionados ao assunto. O critério de exclusão foram artigos repetidos e que não estavam em acordo com o tema.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 DEPRESSÃO

A depressão, em sua origem, tem como causa fatores bioquímicos, genéticos, sociofamiliares e psicológicos, sendo analisada sob diferentes perspectivas. É classificada como um conjunto de transtornos que se manifestam numa certa duração, frequência e intensidade, os quais são descritos minuciosamente por manuais psiquiátricos mundialmente reconhecidos e atualmente em vigor (CUNHA; BASTOS; DUCA, 2012).

Essa patologia é precedida de diversos sintomas, tais como uma sensação de profunda tristeza e isolamento social, essa sintomatologia e o agravamento da doença também estão associados a tendências suicidas (LIMA; OLIVEIRA; ROCHA, 2020). Além do mais, a depressão está se tornando um dos principais motivos da carga global de doenças, devido sua alta prevalência e alta morbidade. Sendo que a depressão é, também, uma das principais causas de presenteísmo e absenteísmo no

ambiente laboral, o que a leva à terceira causa de afastamento do trabalho no Brasil, que aliás, é líder no *ranking* de prevalência de depressão entre as nações em desenvolvimento (RAZZOUK, 2016).

Segundo o Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV), a depressão é dividida em transtorno depressivo grave, sendo esse caracterizado por um ou mais grandes episódios depressivos (no mínimo 2 semanas de humor deprimido ou perda de interesse, seguido de pelo menos por 4 sintomas adicionais da depressão). Também pode ser classificada como desordem distímica, que é definida por pelo menos 2 anos de humor deprimido por mais dias do que não, acompanhada de sintomas adicionais que não atingem os critérios para transtorno depressivo grave. A Classificação Internacional de Transtornos Mentais e Comportamentais 10 (CID)-10 divide a depressão em episódios leves a moderados, que consiste em sintomas depressivos e algum comprometimento funcional, ou em episódios graves depressivos que tem como característica agitação adicional ou retardo psicomotor, com sintomas somáticos marcados (PRINCE et. Al., 2007).

De acordo com Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2020), existem tratamentos eficazes para depressão moderada e grave, sendo que os profissionais de saúde podem ofertar tratamentos psicológicos, como ativação comportamental, terapia cognitivo-comportamental e psicoterapia interpessoal ou medicamentos antidepressivos. De modo que os tratamentos psicossociais são efetivos para depressão leve, já os antidepressivos podem ser eficazes no caso de depressão moderada-grave, mas não são a primeira linha de tratamento para os casos mais brandos.

Quando necessário, o tratamento farmacológico é feito por meio dos antidepressivos, e os mais utilizados são pertencentes as classes dos psicofármacos, drogas que têm seu mecanismo de ação no sistema nervoso central (IBANEZ et al., 2014).

### 3.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO

Os antidepressivos são os medicamentos utilizados no tratamento farmacológico dos agravos da depressão, agindo na química do cérebro com efeitos

terapêuticos e um possível reestabelecimento do equilíbrio químico responsável pela patologia. Mais de 300 milhões de pessoas são acometidas pela doença mundialmente, o que torna necessária a utilização desses fármacos como opção de tratamento para patologia (LIMA; OLIVEIRA; ROCHA, 2020; LELIS et al., 2020).

Os fármacos que têm capacidade de promover a melhora dos sintomas ligados à depressão em um conjunto de indivíduos com distúrbios depressivos são agrupados como antidepressivos, e acredita-se que as principais classes desses medicamentos são: os tricíclicos, os que impedem a monoamino-oxidase, os inibidores da recaptção de serotonina e os inibidores da recaptção da noradrenalina e serotonina (OLIVEIRA; MELO; MOREIRA., 2017). O tempo de tratamento e posologia variam de acordo com a necessidade de cada indivíduo. Dessa forma, a indicação do tratamento com fármacos deverá proceder conforme o diagnóstico e a sensibilidade (LELIS et al., 2020).

Os compostos com ação antidepressiva possuem um mecanismo de ação complexo, haja visto que há indícios de que eles podem exercer inúmeras ações no nível celular e molecular no encéfalo e em outros sistemas (OLIVEIRA et al., 2020). Os pesquisadores enfrentam vários desafios no desenvolvimento de novos antidepressivos. Ao contrário de outras patologias, onde é possível diagnosticar e testar a eficácia do tratamento por parâmetros bioquímicos ou outros biomarcadores, no caso de depressão não é possível, pois não há um bom biomarcador biológico mensurável. O diagnóstico é por meio de escalas de avaliação da depressão, onde os resultados são subjetivos, pois dependem da resposta do paciente e da interpretação do médico/pesquisador. Portanto, a caracterização adicional da depressão e da fisiopatologia específica, bem como o desenvolvimento de biomarcadores que levaria a tratamentos direcionados, é de grande importância (GERHARD et al., 2016).

De acordo com um estudo realizado por Trivet et al. (2006), entre os pacientes diagnosticados com transtornos depressivos graves, somente 50% apresentam resposta ao tratamento antidepressivo de primeira linha. Nesse contexto, é notório que há uma necessidade de melhorar a adesão do paciente ao tratamento para reduzir os custos, bem como o sofrimento dos pacientes com baixa resposta ao tratamento. Tem-se como uma alternativa para elevar as taxas de resposta ao

tratamento a integração de testes farmacogenéticos para estratificar a escolha de medicamentos antidepressivos. As avaliações do teste farmacogenético (PGx) têm como foco distinguir pacientes que têm um risco aumentado para experimentar reações adversas ou não-resposta a medicamentos específicos. Primordialmente para os antidepressivos, há uma compilação de evidências sobre PGx influenciando a exposição a medicamentos, bem como a resposta (STÄUBLE et al., 2021).

### 3.3 FARMACOGENÉTICA

O termo Farmacogenética foi cunhado em 1952, por Friedrich Vogel, tem sua origem na união das palavras “farmacologia” e “genética”, e foi definido como uma resposta diferente a uma mesma droga ministrada em doses equivalentes aos pacientes. Mais tarde, na Universidade de Toronto, em 1962, Werner Kalow veio, escreveu o livro *Pharmacogenetics – heredity and the response to drugs* (Farmacogenética- hereditariedade e resposta às drogas, em Português) (PRADO; DIECKMANN; DIECKMANN, 2018).

A farmacogenética é uma ciência tem que por objetivo fazer a associação dos marcadores genéticos como os polimorfismos de uma única base, repetições de microsatélites, inserções e deleções às características fenotípicas de resposta aos fármacos, sendo que seu alvo de estudo compreende os genes que codificam as enzimas que atuam nos processos de farmacocinética (absorção, metabolização e excreção) dos medicamentos, bem como suas interações com os seus receptores (AZEVEDO; SANTOS, 2021).

As diferenças na resposta ao tratamento medicamentoso são uma realidade. Tais alterações podem ser resultado de fatores ambientais (por exemplo, interações com a dieta), interações medicamentosas ou presença de comorbidades. No entanto, grande parte dessa mudança não é explicada por esses fatores, e sugere-se que as características genéticas possam contribuir para a resposta ao fármaco (BRITO, 2015).

As pessoas possuem sistemas biológicos que se diferem entre si. Um podem ter polimorfismos que permitem aumentar a metabolização de um fármaco,

diminuindo a eficácia. Já outras podem ter polimorfismos, que fazem diminuir a metabolização do fármaco, aumentando a toxicidade. Desse modo, a farmacogenética, por meio dos estudos das possíveis respostas a terapêuticas medicamentosas de acordo com os perfis genéticos de cada pessoa se torna essencial para otimizar os tratamentos, maximizando a eficácia do fármaco e minimizando a toxicidade desse, ou seja, a farmacogenética tem como principal objetivo estimar a resposta do doente a um determinado fármaco de modo a otimizar o tratamento (RIBEIRO, 2019; COUTO, 2020; MIRSADEGHI; LARIJANI, 2017).

Embora descobertos há décadas, os fundamentos subjacentes à Farmacogenética só começaram a ser aplicados recentemente na prática clínica como ferramenta de decisão e monitorização terapêutica em razão ao aumento da evidência científica sobre os vários estudos efetuados ao longo dos anos e, principalmente, devido ao avanço das tecnologias relacionadas com a genética (WEITZEL; CAVALLARRI; LESKO, 2017).

Com essa abordagem, surgiu a Medicina Personalizada, traduzida numa prática sustentada na adequação da terapêutica às características de cada doente, possibilitando obter a relação mais precisa entre medicamento, dosagem e momento certo de administração, ou seja, em vez de se selecionar um esquema terapêutico comum a todos os doentes com a mesma doença, opta-se por estudar o perfil genético de cada doente, isoladamente, por meio de realização de testes farmacogenéticos, de modo a atuar da forma mais eficaz e mais segurança nesse doente (DONG; WILTSHIRE, 2017).

### 3.4 TESTE FARMACOGENÉTICO

Os testes farmacogenéticos (PGx) surgiram para mapear a resposta de uma pessoa a certas enzimas e, portanto, a certas drogas, por meio do DNA. Com ele, os pacientes podem ser classificados com base em como metabolizam as enzimas (JORNAL DA UPS, 2018).

A principal função desse tipo de teste é a determinação do desempenho de certo medicamento em cada indivíduo com base na análise de DNA. Esses são usados para tratar condições como depressão e até câncer de mama, já que cerca de

20 a 30 por cento dos pacientes não respondem adequadamente aos medicamentos (JORNAL DA USP, 2018).

Dessa forma, servem para prognosticar a dose individual do fármaco, prever a ausência de resposta a um fármaco ou predizer indivíduos com risco de toxicidade a determinados medicamentos (ANN, 2017). A Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde (ASHP) defende que existem diferentes abordagens no que se refere aos testes genéticos, podendo esses ser aplicados quando já existe patologia ou então como forma preventiva (WEITZEL; CAVALLARRI; LESKO, 2017).

Conseqüentemente, o PGx se torna uma ferramenta promissora na medicina personalizada, com o potencial de remediar a incerteza que acompanha a prescrição psiquiátrica, por meio da análise de genes que influenciam a resposta psicotrópica. Além do mais, as recentes orientações da *Food and Drug Administration* (FDA) sobre testes de PGx para novas aprovações de medicamentos ressaltam a importância dos testes de PGx para reduzir eventos adversos e personalizar a dosagem (OLSON et al., 2018).

O aumento no desenvolvimento e implantação dos testes de PGx psiquiátricos tem sido testemunhado na última década, sendo esses sustentados por uma base de comprovações emergente e pela demanda por abordagens mais individualizadas para seleção e dosagem de medicamentos. Contudo, a difusão bem-sucedida dos resultados dos testes de PGx na prática clínica requer o acompanhamento de ferramentas de apoio à decisão capazes de traduzir dados farmacogenéticos em recomendações de prescrição acionáveis (BOUSMAN, EYRE, 2020). Para doenças mentais, como a depressão, o teste é importante pois pode indicar tratamento mais adequado ao paciente, o que pode reduzir o tempo de tratamento e, conseqüentemente, seu sofrimento (JORNAL DA USP, 2018).

### 3.5 ESTUDOS DA APLICAÇÃO DE TESTES FARMACOGENÉTICOS NA DEPRESSÃO

Em uma afirmação feita no ano de 2015 pela ASHP, foi dito que os testes farmacogenéticos, se aplicados de forma contínua em todos os serviços do sistema de saúde, podem melhorar todos os aspectos relacionados à terapêutica. Pode-se

apontar como grandes vantagens dessa prática a redução dos custos associados ao tratamento, o aumento da adesão à terapêutica, uma melhor seleção da medicação, redução do período de tratamento e ainda o aumento da segurança do doente (CORRÊA; ORTIZ, 2021).

Em estudo realizado com o intuito de avaliar o efeito do tratamento guiado à farmacogenética em pacientes diagnosticados com depressão e/ou ansiedade, em diferentes cenários clínicos, em comparação com o padrão de atenção, seguiu-se com uma abordagem prospectiva, aleatória, de sujeitos e avaliadores cegos, registrando 685 pacientes de provedores clínicos especializados em Medicina de Família, Medicina Interna, Obstetrícia & Ginecologia e Psiquiatria. Foi utilizado um teste que dispõe de um painel de variantes genéticas de dez genes, juntamente com medicamentos concomitantes, para fazer recomendações de manejo de medicamentos fundamentados em interações gene-droga e drogas-drogas para mais de 40 medicamentos usados no tratamento da ansiedade e da depressão (BRADLEY et al., 2018).

Os resultados farmacogenéticos para os sujeitos designados ao grupo experimental foram disponibilizados para os médicos para guiar a seleção do tratamento após a matrícula e randomização, e já os sujeitos de controle foram tratados conforme o padrão habitual de cuidado. As avaliações de Escala de Classificação Hamilton para depressão de 17 itens e a Escala de Classificação Hamilton para ansiedade foram coletadas em 4 semanas, 8 semanas e 12 semanas posteriores a linha de base para averiguar a eficácia da seleção terapêutica (BRADLEY et al., 2018).

Nos pacientes diagnosticados com depressão, as taxas de resposta e taxas de remissão foram consideravelmente maiores no grupo guiado pela farmacogenética em relação ao grupo controle em 12 semanas. Além de que, os pacientes do grupo experimental diagnosticados com ansiedade apresentaram melhora significativa nos escores de HAM-A em 8 e 12 semanas simultaneamente, com maiores taxas de resposta (BRADLEY et al., 2018).

Diante desses resultados, foi possível afirmar que, tendo a farmacogenética como guia na seleção de medicamentos, há uma melhora significativa nos resultados

de pacientes diagnosticados com depressão ou ansiedade em diversos ambientes de saúde (BRADLEY et al., 2018).

Já Pérez et al. (2017) realizaram ensaio controlado randomizado, duplo-cego, paralelo e multicentralizado de 12 semanas em 316 pacientes adultos com transtorno depressivo grave, genótipo com um painel PGx comercial, com o intuito de avaliar a eficácia dos testes farmacogenéticos (PGx) para orientação terapêutica medicamentosa e comparação dos desfechos clínicos em pacientes randomizados ao tratamento ou tratamento orientado ao PGx como de costume (grupo controle- TAU).

Não foi observada diferença na resposta sustentada no período de estudo (desfecho primário) (38,5% vs 34,4%). Porém, o grupo de tratamento orientado pelo PGx apresentou maior taxa de resposta em comparação ao TAU em 12 semanas (47,8% vs 36,1%), e essa diferença aumentou após a remoção de indivíduos no grupo orientado pelo PGx após os médicos relatarem explicitamente que não seguiram as recomendações do teste (51,3% vs 36,1%) (PÉREZ et al, 2017).

Pacientes com 1-3 testes medicamentosos sem sucesso tiveram efeitos mais consistentes. Já nos indivíduos que apresentaram a carga de efeitos colaterais na linha de base, as chances de alcançar uma melhor tolerabilidade foram maiores no grupo guiado por PGx do que nos controles em 6 semanas e mantidas em 12 semanas (68,5% vs 51,4%). Então, foi concluído no estudo que houve uma melhora significativa da resposta do paciente com depressão guiado pelo PGx nas 12 semanas, dependendo do número de ensaios medicamentosos anteriormente reprovados, mas não em resposta sustentada durante o período de estudo. Além disso, houve redução de efeitos colaterais (PÉREZ et al., 2017).

Em estudo prospectivo randomizado de 237 pacientes em uma clínica psiquiátrica ambulatorial de base comunitária, realizada entre abril de 2015 e outubro de 2015, Olson et al. (2017) avaliaram o efeito sobre os desfechos para pacientes diagnosticados com distúrbios neuropsiquiátricos de tratamento guiado por farmacogenética (PGx) em comparação com o padrão habitual de atenção. Os autores obtiveram, como resultado, que mais da metade (53%) dos pacientes do grupo controle relataram pelo menos 1 evento medicamentoso adverso em comparação com 28% dos pacientes com gerenciamento de medicamentos orientados ao PGx.

Os escores (resultados) Neuropsiquiátrico e Teste de Codificação de Dígitos Símbolos (padrão ouro no rastreio de disfunção cerebral) melhoraram para ambos os grupos, mas não foi observada diferença estatística de eficácia medida por essas avaliações no período de observação de 90 dias. Em suma, foi concluído, nesse estudo, que os testes farmacogenéticos podem facilitar a terapia medicamentosa psiquiátrica, com maior tolerabilidade e eficácia semelhante se comparado com o padrão de cuidado (OLSON et al, 2017).

Os estudos apresentados mostraram similaridade nos resultados obtidos. Afim de simplificar a compressão de cada um, o quadro abaixo foi concebido, o qual observa-se um resumo comparativo entre eles.

Quadro 1 – Resumo de estudos comparativos sobre associação da farmacogenética em tratamento da depressão com padrão atual de obtenção.

	<b>Bradey et al. (2018)</b>	<b>Pérez et al. (2017)</b>	<b>Olson et al. (2017)</b>
<b>Tipo de estudo</b>	Abordagem prospectiva, aleatória, de sujeitos e avaliadores cegos.	Ensaio controlado randomizado, duplo-cego, paralelo e multicentralizado.	Estudo prospectivo randomizado.
<b>População</b>	685 pacientes diagnosticados com depressão e/ou ansiedade.	316 pacientes adultos com transtorno depressivo grave.	237 pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos.
<b>Objetivo</b>	Avaliar o efeito do tratamento guiado à farmacogenética em diferentes cenários clínicos, em comparação com o padrão de atenção.	Avaliar a eficácia dos testes farmacogenéticos para orientação terapêutica medicamentosa e comparação dos desfechos clínicos em pacientes randomizados ao tratamento ou tratamento orientado ao teste farmacogenético como de costume.	Avaliar o efeito sobre os desfechos para pacientes diagnosticados com distúrbios neuropsiquiátricos de tratamento guiado por farmacogenética em comparação com o padrão habitual de atenção.

Quadro 1 – Resumo de estudos comparativos sobre associação da farmacogenética em tratamento da depressão com padrão atual de obtenção.

(conclusão)

	<b>Bradey et al. (2018)</b>	<b>Pérez et al. (2017)</b>	<b>Olson et al. (2017)</b>
<b>Resultados</b>	53% dos pacientes do grupo controle= pelo menos 1 evento medicamentoso adverso em comparação com 28% dos pacientes com manejo de medicamentos orientados ao teste farmacogenético.	Não foi observada diferença na resposta sustentada no período de estudo. Porém, o grupo de tratamento orientado pelo teste farmacogenético apresentou maior taxa de resposta em comparação ao grupo controle.	Mais da metade (53%) dos pacientes do grupo controle relataram pelo menos 1 evento medicamentoso adverso em comparação com 28% dos pacientes com gerenciamento de medicamentos orientados ao teste farmacogenético.
<b>Conclusão</b>	Tendo a farmacogenética como guia na seleção de medicamentos, há uma melhora significativa nos resultados de pacientes diagnosticados com depressão ou ansiedade em diversos ambientes de saúde.	Houve melhora significativa da resposta do paciente com depressão guiado pelo teste farmacogenético dependendo do número de ensaios medicamentosos anteriormente reprovados, mas não em resposta sustentada durante o período de estudo. Houve redução de efeitos colaterais.	Os testes farmacogenéticos podem facilitar a terapia medicamentosa psiquiátrica, com maior tolerabilidade e eficácia semelhante se comparado com o padrão de cuidado.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

Mesmo que existissem inúmeros estudos demonstrando que os resultados dos testes farmacogenéticos têm o potencial de individualizar as terapêuticas farmacológicas para cada doente, há vários motivos que têm vindo a impedir a sua utilização na prática clínica. Um exemplo concreto disso é a falta de comprovações científicas que demostrem a importância clínica dos resultados em saúde atingidos

com base na informação genética. É o que acontece nos casos em que as variantes genéticas identificadas são raras na população, tornando quase impossível efetuar estudos com relevância estatística acerca da sua influência na eficácia e segurança dos fármacos (DONG; WILTSHIRE, 2017).

Entretanto, a escassez científica pode ser combatida, por exemplo, por meio da realização de mais estudos sobre as vantagens das práticas da realização de testes farmacogenéticos para os doentes; buscando, mais detalhadamente, os potenciais benefícios e/ou riscos dos testes que atualmente suscitam mais dúvidas nos clínicos; e, ainda, tornar públicos, por meio de artigos científicos os vários sucessos obtidos (SANTOS, 2017).

### 3.6 ASPECTO FINANCEIRO DA APLICAÇÃO DA FARMACOGENÉTICA

A busca pelo entendimento do perfil genético individual do paciente tem o potencial de otimizar a terapia medicamentosa, aumentar a eficácia, precaver/reduzir os efeitos adversos e melhorar a relação custo-eficácia (SUAREZ- KURTZ, 2018).

Em uma revisão feita por Verbelen, Weale e Lewis (2020), com 44 avaliações de custo-benefício dos testes farmacogenéticos, foram obtidos resultados que comprovam que o PGx pode contribuir com uma visão otimista para o futuro. Das 44 avaliações, 30% mostraram custo-efetividade e 27% evidenciaram redução de custos, o que mostrou que o PGx tem um impacto positivo na qualidade e nos custos dos cuidados de saúde (VERBELEN; WEALE; LEWIS, 2017).

As avaliações econômicas são, no contexto da Farmacogenética, avaliações farmacoeconômicas em que se comparam os resultados dos regimes terapêuticos fundamentados em informação genética com tratamentos que seguem a metodologia da medicina clássica. Uma vez que for demonstrado que a abordagem farmacogenética é financeiramente viável ou mais econômica (“cost- saving”) do que a abordagem da medicina clássica, haverá uma justificativa válida para a sua implementação na prática clínica (SANTOS, 2017).

Os benefícios econômicos e também para saúde de investimento no tratamento de doenças mentais foram calculados pela primeira vez pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Banco Mundial. Eles informaram que, no estudo, foi obtido um

resultado em que para cada US\$ 1 investido em tratamento, o retorno é de US\$ 4, e isso se deve ao fato de que os pacientes conseguem ter uma saúde melhor e mais condições de trabalhar. Porém, o investimento atual é bem menor do que o ideal: em média, os governos gastam apenas 3% do orçamento direcionado para a saúde para tratar da saúde mental da população (CARTA DAS NAÇÕES UNIDAS, 2016).

Tomando esse estudo como base, seria interessante que os governos investissem na adoção da farmacogenética como uma alternativa para agregar o tratamento da depressão, haja visto que o retorno com a melhora do quadro dos pacientes é quatro vezes maior que o investimento. Mesmo que o custo possa ser alto, haverá um retorno em relação a diminuição do tempo de tratamento com uma farmacoterapia direcionada e assertiva. Em suma, o governo pode investir nos testes farmacogenéticos e ganhar na redução dos gastos do tratamento para depressão a longo prazo, pois não será necessário a constante troca de medicamentos que ocorre na farmacoterapia da depressão.

Os custos da depressão vão além dos valores monetários, podendo custar relacionamentos, empregos, e, não raro, a própria vida (ABELHA, 2014).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

É notório que, apesar da gama de medicamentos antidepressivos existentes e utilizados na farmacoterapia da depressão, ainda se tem uma dificuldade de obtenção de uma resposta terapêutica eficaz, uma vez que eles atuam de forma diferente em cada paciente, ou seja, um antidepressivo pode ter uma ação x no paciente 1 e uma ação y no paciente 2, e isso acaba por dificultar a prescrição médica, bem como a adesão do paciente ao tratamento.

Desse modo, a farmacogenética emerge como possibilidade para melhorar o tratamento dessa patologia. Diante do exposto, observou-se que a farmacogenética pode ofertar subsídios para a efetivação de uma terapia medicamentosa personalizada, baseada nas propriedades genéticas de cada paciente.

Além disso, é perceptível que existe uma perspectiva boa quando se compara o custo-benefício da aplicação de testes farmacogenéticos com intuito de direcionar

a farmacoterapia. Também foi constatado que a farmacogenética aliada ao tratamento da depressão pode proporcionar um tratamento mais eficaz e com menor toxicidade, podendo melhorar a adesão do paciente a medicação.

Por último, sugere-se que sejam feitos mais ensaios clínicos e estudos a acerca da aplicação dos teste-farmacoterapêuticos para que se possa entender melhor como que eles funcionam e para promover a aplicação da farmacogenética no tratamento da depressão.

## REFERÊNCIAS

ABELHA, L. Depressão, uma questão de saúde pública. **Cadernos saúde coletiva**, v. 22, p. 223-223, 2014.

AGUIAR, C. N. *et al.* Mecanismos neuroquímicos e patologia da depressão. **Sempesq-semana de pesquisa da Unit- alagoas**, n. 9, 2021.

ANN, K. D. Pharmacogenetics: a general review on progress to date. **British medical bulletin**, v. 124, n. 1, p. 65–79, 2017.

AZEVEDO, L. C. I.; SANTOS, N. L. **Tratamento farmacológico do transtorno depressivo maior: aspectos farmacogenéticos**. 2021. 18 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Centro Universitário Univag, Várzea Grande, 2021.

BOUSMAN, C. A. E eyre, harris a. Caixa preta" ferramentas de apoio à decisão farmacogenética em psiquiatria. **Revista brasileira de Psiquiatria**, v. 42, n. 2, p. 113-115, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0724>. Acesso em: 18 mar. 2022.

BRADLEY, P. *et al.* Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. **J Psychiatr Res.**, v. 96, p. 100-107, 2018. Disponível em: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.024. Acesso em: 18 mar. 2022.

BRITO, M. A farmacogenética e a medicina personalizada. **Saúde & tecnologia**, p. 5-10, 2015.

CARTA DAS NAÇÕES UNIDAS. Depressão e ansiedade custam por ano US\$ 1 trilhão à economia global. **ONU News**, 2016. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2016/04/1547361-depressao-e-ansiedade-custam-porano-us-1-trilhao-economia-global#%3A~%3Atext%3DPesquisar-%2CDepress%C3%A3o%20e%20ansiedade%20custam%20por%20ano%20US%24%201%20trilh%C3%A3o%20%C3%A0%20CBR%26text%3DOMS%20e%20Banco%2>

OMundial%20informam%2Cde%20pacientes%20subiu%20quase%2050%25.  
Acesso em: 22 abr. 2022.

CORRÊA, C. C.; ORTIZ, J. V. A importância da farmacogenética no tratamento do câncer de mama - uma revisão de literatura. **Research, society and development**, v. 10, 2021.

COUTO, B. S. **Farmacogenética aplicada aos inibidores da integrase na terapêutica antirretroviral**. 2020. 76 f. Tese (Doutorado em Ciências farmacêuticas) - Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, 2020.

CRUZ, G. C. **Impacto do polimorfismo CYP2D6\* 4 em pacientes com câncer de mama em uso do tamoxifeno**. 2018. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.

CUNHA, R. V.; BASTOS, G. A. N.; DUCA, G. D. Prevalência de depressão e fatores associados em comunidade de baixa renda de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 15, p. 346-354, 2012.

DONG, O. M.; WILTSHIRE, T. Advancing precision medicine in healthcare: addressing implementation challenges to increase pharmacogenetic testing in the clinical setting. **Physiological genomics**, v. 49, n. 7, p. 346-354, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00029.2017>. Acesso em: 22 abr. 2022.

GERHARD, D. M. *et al.* Mecanismos emergentes de tratamento para a depressão: foco no glutamato e na plasticidade sináptica. **Descoberta de drogas hoje**, v. 21, n. 3, p. 454-64, 2016.

GLOBO. Depressão cresce no mundo, segundo OMS. Brasil tem maior pre- valência da América Latina. **Bem-estar notícia**, 2022. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/noticia/depressao-cresce-no-mundo-segundo-oms><https://g1.globo.com/bemestar/noticia/depressao-cresce-no-mundo-segundo-oms-brasil-tem-maior-prevalencia-da-america-latina.ghtml>brasil-tem-maior-prevalencia-da-america-latina.Ghtml. Acesso em: 04 jan. 2022.

IBANEZ, G. *et al.* Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. **Revista brasileira de Enfermagem**, 2014.

LELIS, K. D. C. A. G. *et al.* Sintomas de depressã, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. **Revista portuguesa de enfermagem de sanidade mental**, v. 6, p. 9-4, 2020. Disponível em: [http://scielo.pt/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=s1647](http://scielo.pt/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=s1647)[http://scielo.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1647-21602020000100002&nrm=iso](http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1647-21602020000100002&nrm=iso)>.

LIMA, G. B.; OLIVEIRA, I. K. B.; ROCHA, S. L. D. E. Análise do consumo de antidepressivos entre pacientes de uma Unidade de Saúde em Caruaru-PE. **Journal of development**, v. 6, p. 95016–95023, 2020.

LINARTEVICH, V. F. *et al.* Potencial uso da psilocibina no tratamento da depressão: uma revisão. **Brazilian journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 3227032288, 2021.

MARTINS, B. *et al.* Escala de depressão, ansiedade e estresse: propriedades psicométricas e prevalência das afetividades. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 68, n. 5, 2019.

MIRSADEGHI, S. L. B. Medicina personalizada: farmacogenômica e desenvolvimento de medicamentos. **Acta Med Irã**, v. 55, n. 3, p. 150-165, 2017.

OLIVEIRA C. T. T.; MELO, T. S.; MOREIRA, A. L. N. **Avaliação do perfil de consumo de antidepressivos na farmácia municipal da cidade de Ibiapina-CE**. 2017. 6 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Centro Universitário Inta, Fortaleza, 2017.

OLIVEIRA, C. *et al.* **Do antidepressants promote neurogenesis in adult hippocampus?** A systematic review and meta-analysis on naive rodents. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Centro Universitário Inta, Fortaleza, 2017.

OLSON, M. C. *et al.* Clinical impact of pharmacogenetic- guided treatment for patients exposing neuropsychiatric disorders: a randomized controlled trial. **The primary care companion for CNS disorders**, v. 19, n. 2, p. 22650, 2017. Disponível em: 10.4088/PCC.16m02036. Acesso em: 18 mar. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Depressão**. 2020. (On-line). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 18 mar. 2022.

PÉREZ, V. *et al.* Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. **Psiquiatria BMC**, v. 17, 2017.

PRADO, C. D. O.; DIECKMANN, P.; DIECKMANN, L. Farmacogenética na psiquiatria: entendendo os princípios e a aplicabilidade clínica. **Doc content**, 2018. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?Id=ibqzeaaaqbaj>. Acesso em: 18 mar. 2022.

PRICE, J. *et al.* Depression in adults: psychological treatments and care pathways. **BMJ Clinical Evidence**, v. 2007, 2007.

RAZZOUK, D. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da saúde? **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 845-848, dez. 2016.

RIBEIRO, I. F. **Farmacogenética aplicada à infertilidade humana**. 2019. 80 f. Tese (Doutorado em Ciências farmacêuticas) - Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, 2019.

SAFADY, N. G. Farmacogenética: resposta dos genes a medicamentos. **Saúde humana**, ago. 2021. Disponível em: <https://blog.varsomics.com/o-que-efarmacogenetica/>. Acesso em: 12 jan. 2022.

SANTOS, B. G. Q. D. **A aplicação da farmacogenética em contexto de Farmácia Hospitalar**. 2017. 77 f. Tese (Doutorado em Ciências farmacêuticas) - Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, 2017.

SOUZA, A. A. F. D.; dunningham, w. A. A pandemia da depressão. **Revista brasileira de Neurologia e psiquiatria**, v. 23, 2019.

STÄUBLE, C. K. *et al.* Pharmacogenetic-guided antidepressant selection as an opportunity for interprofessional collaboration: a case report. **Life**, v. 11, n. 7, p. 673, 2021.

SUAREZ-KURTZ, G. Pharmacogenetic testing in oncology: abrazilian perspective. **Clinics**, v. 73, 2018.

TESTE FARMACOGENÉTICO aponta sensibilidade a medicamentos. **Jornal da USP**, São Paulo, nov. 2018. Disponível em: <https://jornal.usp.br/?P=211700>. Acesso em: 23 mar. 2022.

TRIVEDI, M. H. *et al.* Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in star\* d: implications for clinical practice. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 1, p. 28-40, 2006.

VERBELEN, M.; WEALE, M. E.; LEWIS, C. M. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? **The pharmacogenomics journal**, v. 17, p. 395–402, 2017.

WEITZEL, K. W., CAVALLARI, L. H., E LESKO, L. J. Preemptive panel-based pharmacogenetic testing: the time is now. **Pharmaceutical research**, v. 34, n. 8, p. 1551-1555, 2017.